

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES P-HYDROXYMANDELIQUES
EVENTUELLEMENT SUBSTITUES

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés.

Dans l'exposé qui suit de l'invention, on entend par "composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués" un composé aromatique au moins porteur d'un groupe -CHOH-COOH en position para d'un groupe
10 hydroxyle.

La présente invention vise plus particulièrement la préparation de l'acide p-hydroxymandélique et de l'acide méthoxy-3 p-hydroxymandélique.

L'une des voies de synthèse classique des acides p-hydroxymandéliques
15 consiste à effectuer la condensation en milieu alcalin, de l'acide glyoxylique sur le phénol et/ou ses dérivés correspondants.

Le rendement est limité par le fait que la réaction de condensation n'est pas sélective et conduit également aux acides o-hydroxymandéliques et aux acides dimandéliques.

20 De plus, le rendement réactionnel est diminué en raison d'une réaction secondaire parasite. En effet, l'acide glyoxylique en milieu alcalin aqueux, est transformé selon la réaction de Cannizaro, en acides oxalique et glycolique.

Pour éviter que cette réaction de Cannizaro devienne prépondérante et détruise l'acide glyoxylique, on a proposé selon FR-A 2 132 364 de conduire la
25 réaction de condensation, en milieu aqueux dilué et à basse température ou température ambiante.

Compte-tenu de la difficulté d'obtenir des rendements réactionnels satisfaisants, il importe de contrôler les différents paramètres de procédé et, en particulier, la qualité de l'acide glyoxylique engagé.

30 Le procédé le plus important d'un point de vue industriel de préparation de l'acide glyoxylique, consiste à oxyder le glyoxal par l'acide nitrique. On obtient ainsi des solutions aqueuses d'acide glyoxylique, qui, outre le glyoxal n'ayant pas réagi, contiennent également de l'acide oxalique, des acides organiques, tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide glycolique et de l'acide nitrique.

35 Jusqu'à présent, on n'a pas cessé de chercher de nouvelles méthodes de séparation et de purification de l'acide glyoxylique.

C'est ainsi que l'on a proposé dans DE-A 1 198 339, un procédé qui permet d'éliminer tout d'abord l'acide nitrique, puis l'acide oxalique à l'aide de résines

échangeuses d'ions basiques, puis le glyoxal et les autres impuretés par surconcentration de la solution et cristallisation.

On a divulgué dans DE-A 2 501 743, un procédé selon lequel l'acide glyoxylique est séparé de ces impuretés par extraction à l'aide d'alcools aliphatiques ou cycloaliphatiques ou d'esters d'alcools aliphatiques à faible condensation en carbone.

On a également décrit dans FR-A 2 552 426, un procédé d'obtention de solutions aqueuses d'acide glyoxylique exemptes d'autres acides qui consiste à traiter la solution de départ par un composé azoté organique, de préférence une amine tertiaire à une température au plus égale à 50°C puis à extraire l'acide glyoxylique par épuisement de la phase organique avec de l'eau, à une température plus élevée.

On note donc dans l'état de la technique, un souci constant de fournir une solution d'acide glyoxylique débarrassée de ses impuretés.

Allant à l'encontre de cet enseignement, on a trouvé que, dans le cadre de la préparation des composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués, la condensation de l'acide glyoxylique et du phénol correspondant est effectuée avec un rendement accru dès lors que ladite réaction est conduite en présence d'un acide dicarboxylique mis en oeuvre en une certaine quantité.

La présente invention a précisément pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés qui consiste à effectuer la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, ledit procédé étant caractérisé par le fait que la réaction est conduite en présence d'une quantité efficace d'un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques.

Conformément au procédé de l'invention, la mise en oeuvre du catalyseur de l'invention permet d'accroître le rendement réactionnel.

Un autre avantage du procédé de l'invention est qu'il peut faire appel à un acide glyoxylique plus technique et contenant entre autres de l'acide oxalique.

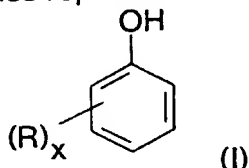
Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement au phénol mais aussi aux phénols substitués ayant au moins une position en para- non substituée.

Le noyau aromatique est porteur d'au moins un groupe hydroxyle mais il peut être également porteur d'un ou plusieurs autres substituants. Généralement,

par plusieurs substituants, on définit moins de quatre substituants par noyau aromatique.

N'importe quel substituant peut être présent dans la mesure où il n'interfère pas dans la réaction de l'invention.

- 5 Ainsi, le procédé de l'invention est bien adapté pour s'appliquer aux composés aromatiques hydroxylés répondant à la formule suivante (I) :



dans ladite formule (I) :

- la position en para est libre,
- 10 - x est un nombre entier compris entre 1 et 4,
- R représente :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone choisi parmi les groupes alkyle, alkoxy, hydroxyalkyle, cycloalkyle, aryle, phénoxy,
 - 15 alkoxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkoxyalkylène,
 - . un groupe hydroxyle,
 - . un groupe -CHO,
 - . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de
 - 20 brome.
 - . deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux peuvent former ensemble et avec les atomes de carbone qui les portent un cycle benzénique.

On donne ci-après des exemples de radicaux R susceptibles d'être portés

- 25 par le noyau aromatique :

- radicaux alkyle tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, n-octyle, éthyl-2 hexyle, décyle, octadécyle, eicosyle,
- radicaux alkoxy tels que méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy,
- 30 isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, hexyloxy, décyloxy, hexadécyloxy, octadécyloxy ou un radical phénoxy,
- radicaux hydroxyalkyle tels que hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, hydroxyhexyle, hydroxydécyle,
- radicaux cycloalkyle tels que cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle,

- radicaux fluoroalkyle tels que fluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, fluoroéthyle, trifluoro-1,1,1 éthyle, pentafluoroéthyle, fluoropropyle, fluorobutyle, trifluoroamyle,

5 - radicaux hydroxyalkoxyalkylène tels que hydroxyméthoxyéthylène, hydroxyéthyl di-(oxyéthylène), hydroxyéthyl tri-(oxyéthylène), hydroxyéthoxypropylène-1,2, hydroxyéthoxybutylène, hydroxypropyloxypropylène, hydroxybutyloxybutylène, hydroxybutyl di-(oxybutylène),

- atomes d'halogène tels que fluor, chlore, brome ou iode.

10 On met en oeuvre tout préférentiellement dans le procédé de l'invention, les composés aromatiques hydroxylés répondant à la formule générale (I) dans laquelle :

- x est égal à 0, 1, 2 ou 3,

- R représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :

. un atome d'hydrogène,

15 . un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,

. un groupe - OH,

20 . un groupe - CHO,

. un atome d'halogène.

. un groupe - CF₃

25 Encore plus préférentiellement, on choisit les composés de formule (I) dans laquelle les radicaux R identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle ou isobutyle, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone comme les radicaux méthoxy ou éthoxy, un groupe - CHO ou un atome de chlore et x est de préférence égal à 0 ou 1.

30 A titre illustratif de composés répondant à la formule (I), on peut mentionner :

- ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 0, tels que le phénol,

- ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 1, tels que :

. la pyrocatechine

35 . la résorcine

. l'o-crésol

. le m-crésol

. l'éthyl-2 phénol

- . l'éthyl-3 phénol
- . le propyl-2 phénol
- . le sec-butyl-2 phénol
- . le tert-butyl-2 phénol
- 5 . le tert-butyl-3 phénol
- . le méthoxy-2 phénol (gaïacol)
- . le méthoxy-3 phénol
- . l'éthoxy-2 phénol (guétol)
- . l'isopropoxy-2 phénol
- 10 . l'aldéhyde salicylique
- . le salicylate de méthyle
- . le chloro-2 phénol
- . le chloro-3 phénol
- . le nitro-3 phénol
- 15 - ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 2, tels que :
 - . le diméthyl-2,3 phénol
 - . le diméthyl-2,5 phénol
 - . le diméthyl-3,5 phénol
 - . l'hydroxy-2 acétamido-5 benzaldéhyde
 - 20 . l'hydroxy-2 éthamido-5 benzaldéhyde
 - . le dichloro-2,3 phénol
 - . le dichloro-2,5 phénol
 - . le dichloro-3,5 phénol
 - . le pyrogallol
- 25 - ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 3, tels que :
 - . le triméthyl 2,3,5 phénol
 - . le di-tert butyl-3,5 phénol
 - . le trichloro-2,3,5 phénol
- ceux répondant à la formule (I) présentant un radical naphtalénique, tels que :
 - 30 . le naphtol-1
 - . le naphtol-2
 - . le dihydroxy-1,2 naphtalène
 - . le dihydroxy-1,5 naphtalène
 - . le dihydroxy-2,3 naphtalène
 - 35 . le dihydroxy-2,6 naphtalène
 - . le dihydroxy-2,7 naphtalène
 - . le bromo-6 naphtol-2

- ceux répondant à la formule (I) présentant un enchaînement de noyaux benzéniques :

- . le phénoxy-2 phénol
- . le phénoxy-3 phénol

5 Parmi la liste des composés précités, les composés aromatiques porteurs d'au moins un groupe hydroxyle mis en oeuvre préférentiellement sont : le phénol, l'o-crésol, le m-crésol, l'éthyl-3 phénol, le tert-butyl-2 phénol, le gaïacol, le guétol.

10 En ce qui concerne la nature du catalyseur mis en oeuvre, on peut faire appel à un acide au moins difonctionnel répondant à la formule (II) suivante :



15 dans ladite formule (II), R_1 représente un lien valentiel ou un radical hydrocarboné éventuellement substitué comportant de 1 à 40 atomes de carbone.

20 Plus précisément, dans la formule (II), R_1 symbolise un radical hydrocarboné, substitué ou non qui peut être un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical carbocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un radical hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

25 Conviennent tout particulièrement bien à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un lien valentiel ou un radical divalent ayant de préférence de 1 à 15 atomes de carbone.

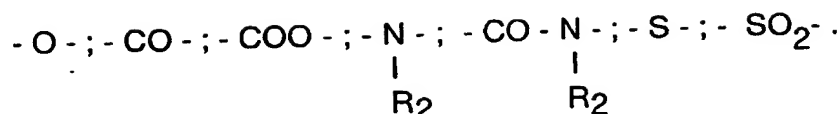
Sont particulièrement bien adaptés à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

30 Plus précisément, R_1 représente un reste aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, généralement, 1 à 3 insaturations qui peuvent être des doubles liaisons simples ou conjuguées ou des triples liaisons.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement :

35 (1) - interrompue par l'un des groupes suivants dénommés Y :

7



5 dans ces formules R_2 représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un radical méthyle ou éthyle ou un radical de type $-(CH_2)_p - COOH$ dans lequel p est un nombre compris entre 1 et 5,

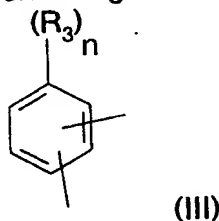
(2) - et/ou porteuse de l'un des substituants suivants :

10 - OH ; - COOH ; - CHO ; - NO₂ ; - CN ; - NH₂ ; - SH ; - X ; - CF₃ ;
- NH - [(CH₂)_p - COOH] ou - N - [(CH₂)_p - COOH]₂

avec X représentant . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome et p ayant la signification donnée précédemment.

15 Conviennent également à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un reste hydrocarboné aromatique monocyclique ou polycyclique.

R_1 représente préférentiellement un reste hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (III) :



20

dans ladite formule (III) :

- n est un nombre entier de 0 à 4, de préférence de 0 à 3,

- R_3 représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :

- 25 . un atome d'hydrogène,
 . un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 . un radical alkoxy linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 . un radical méthylène ou éthylène dioxy,
 . un groupe - CHO,
 . un radical phényle ou benzyle,
 30 . un atome d'halogène.

Encore plus préférentiellement, on choisit les composés de formule (II) dans laquelle le radical R_1 répond à la formule (III) dans laquelle les radicaux R_3 identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un groupe - CHO.

Les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques peuvent répondre à la formule générale (II) dans laquelle le radical R_1 représente un reste divalent hydrocarboné aromatique polycyclique ; les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho condensés, ortho- et péri-condensés. On peut citer plus
5 particulièrement, un reste naphtylénique ; lesdits cycles pouvant être substitués par 1 à 4 radicaux R_3 de préférence 1 à 3, R_3 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du reste hydrocarboné aromatique de formule générale (III).

Dans la formule générale (II) des composés porteurs d'au moins deux
10 fonctions carboxyliques, R_1 peut représenter également un reste carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 radicaux R_3 de préférence 1 à 3, R_3
15 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du reste hydrocarboné aromatique de formule générale (III).

Comme exemples préférés de radicaux R_1 , on peut citer les radicaux cyclohexane-diyle, éventuellement substitué par des radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques peuvent
20 également répondre à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un radical divalent constitué par un enchaînement de deux à quatre restes tels que définis précédemment, reste aliphatique, reste aromatique ou cycloaliphatique. Ceux-ci peuvent être reliés entre eux par un lien valentiel ou par un groupe fonctionnel qui peut être notamment un groupe choisi parmi les groupes dénommés Y.

25 On donne ci-après quelques exemples de radicaux R_1 :

- $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- 30 - $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$
- $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 -$
- $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$
- $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 -$
- $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$

35 A titre de catalyseurs convenant à la présente invention, on peut citer tout particulièrement les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques suivants :

- les acides aliphatiques dicarboxyliques tels que :

- . l'acide oxalique
- . l'acide malonique
- . l'acide succinique
- . l'acide glutarique
- 5 . l'acide adipique
- . l'acide diméthyl-2,4 adipique
- . l'acide pimélique
- . l'acide subérique
- . l'acide azélaïque
- 10 . l'acide sébacique
- . l'acide dodécane dioïque
- . l'acide fumarique
- . l'acide maléique
- les acides cycloalcanedicarboxyliques tels que l'acide cyclohexane
- 15 dicarboxylique-1,4,
- les acides aromatiques dicarboxyliques tels que :
 - . l'acide phtalique
 - . l'acide isophtalique
 - . l'acide téréphtalique
 - 20 . l'acide phénylènediacétique
 - . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,5
 - . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,6
 - . l'acide diphénylcarboxylique-4,4'
 - . l'acide diphénylcarboxylique-3,3'
 - 25 . l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-4) phényle
 - . l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-3)phényle
 - . la dihydroxycarbonyl-4,4' diphénylsulfone
 - . la dihydroxycarbonyl-3,3' diphénylsulfone
- les acides pyrimidines ou imidazoles dicarboxyliques.
- 30 Dans la liste des acides dicarboxyliques précités, les composés mis en oeuvre préférentiellement sont : l'acide oxalique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide glutarique, l'acide adipique, l'acide sébacique, l'acide phtalique, l'acide isophtalique, l'acide téréphtalique.
- Sont également parfaitement bien adaptés à la mise en oeuvre du procédé
- 35 de l'invention, les acides aminopolycarboxyliques. Comme exemples d'acides aminopolycarboxyliques susceptibles d'être mis en oeuvre dans le procédé de l'invention, on peut mentionner entre autres :
 - . l'acide éthylènediaminotétracétique (E.D.T.A.)

. l'acide diéthylènetriaminopentacétique (D.T.P.A.)

. l'acide nitrilotriacétique (N.T.A.)

. l'acide N-(2-hydroxyéthyl)éthylène diaminotriacétique (H.E.D.T.A.)

5 Parmi les acides aminopolycarboxyliques précités, on choisit préférentiellement, l'acide éthylènediaminotétracétique.

Selon le procédé de l'invention, la réaction est conduite en présence d'un hydroxyde de métal alcalin qui peut être l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

Pour des considérations économiques, on choisit préférentiellement l'hydroxyde de sodium.

10 En ce qui concerne les concentrations et les quantités de réactifs à mettre en oeuvre, on définit ci-après les conditions préférées.

Conformément au procédé de l'invention, on fait appel à une solution d'acide glyoxylique. La concentration de ladite solution n'est pas critique et peut varier largement, par exemple, entre 15 et 70 % en poids. On a recours, d'une
15 manière préférée, aux solutions commerciales dont la concentration est d'environ 50 %.

Selon le procédé de l'invention, on fait réagir l'acide glyoxylique sur le composé aromatique hydroxylé de formule (I) en excès. Le rapport molaire entre le composé aromatique hydroxylé de formule (I) et l'acide glyoxylique varie entre
20 1,5 et 4,0 et est choisi préférentiellement entre 2,0 et 3,0.

La solution d'hydroxyde de métal alcalin mise en oeuvre a une concentration généralement comprise entre 10 et 50 % en poids. La concentration de la solution de départ n'est pas critique. Toutefois, comme la concentration du composé aromatique hydroxylé de formule (I) est
25 avantageusement faible dans le milieu réactionnel, on utilise une solution diluée de métal alcalin pour effectuer la dilution du milieu réactionnel.

La quantité d'hydroxyde de métal alcalin introduite dans le milieu réactionnel tient compte de la quantité nécessaire pour salifier la fonction hydroxyle du composé aromatique hydroxylé de formule (I) et de la quantité nécessaire pour
30 salifier la fonction carboxylique de l'acide glyoxylique.

Si le composé aromatique hydroxylé de formule (I) présente des fonctions salifiables autres que le groupe hydroxyle, on introduit donc la quantité d'hydroxyde de métal alcalin nécessaire pour salifier toutes les fonctions salifiables qui peuvent être des groupes hydroxyle et/ou des fonctions
35 carboxylique COOH.

Généralement, la quantité d'hydroxyde de métal alcalin peut varier largement et être égale ou voisine de la stoechiométrie ou en excès.

Généralement, la quantité d'hydroxyde de métal alcalin varie entre 80 et 120 % de la quantité stoechiométrique.

La concentration du composé aromatique hydroxylé de formule (I) est comprise de préférence entre 0,5 et 1,5 moles/litre, et plus particulièrement aux
5 environs de 1 mole/litre.

En ce qui concerne la quantité de catalyseur mise en oeuvre, celle-ci est déterminée de telle sorte que le rapport molaire entre le catalyseur et le composé aromatique hydroxylé de formule (I) se situe entre 0,005 et 0,025 et de
préférence entre 0,01 et 0,02.

La quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le
10 nombre de moles de catalyseur et le nombre de moles d'acide glyoxylique est choisie avantageusement entre 0,5 et 2,5 % de préférence, entre 1 et 2 %.

Le catalyseur préféré est l'acide oxalique.

Les solutions commerciales d'acide glyoxylique peuvent contenir de très
15 faibles quantités d'acide oxalique. L'acide oxalique de la réaction peut donc être fourni en partie par la solution de départ. Dans ce cas, il y aura lieu de compléter la quantité d'acide oxalique par addition d'acide oxalique ou de tout autre acide dicarboxylique de telle sorte que l'on respecte les rapports précités.

Selon un mode de réalisation préférée de l'invention, on met en oeuvre
20 avantageusement une solution d'acide glyoxylique comprenant de 0,6 à 3 %, de préférence, de 1,2 à 2,6 % en poids d'acide oxalique exprimé par rapport au poids d'acide glyoxylique.

La température de la réaction est choisie avantageusement entre 20°C et 60°C, et de préférence entre 30°C et 40°C.

Le procédé de l'invention est conduit à pression atmosphérique mais sous
25 atmosphère contrôlée de gaz inertes, de préférence d'azote ou de gaz rares, en particulier d'azote.

On donne ci-après un mode préféré de réalisation pratique de l'invention.

Dans un milieu réactionnel comprenant le composé aromatique hydroxylé
30 de formule (I), de l'eau et de l'hydroxyde de métal alcalin en quantité nécessaire pour salifier le groupe hydroxyle et d'autres éventuelles fonctions salifiables du composé de formule (I), on introduit la solution d'acide glyoxylique et le catalyseur et en parallèle la solution d'hydroxyde de métal alcalin mis en oeuvre en une quantité nécessaire pour salifier la fonction COOH.

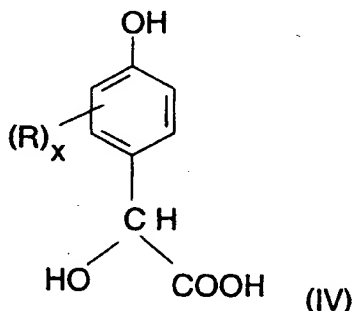
On maintient le milieu réactionnel sous agitation et à la température choisie
35 dans l'intervalle précité pendant une durée variable allant de 1 à 10 heures.

Une autre variante d'exécution de l'invention consiste à rajouter le catalyseur de la réaction non pas dans la solution aqueuse d'acide glyoxylique, mais simultanément avec le composé aromatique hydroxylé de formule (I).

En fin de réaction, on sépare l'acide p-hydroxymandélique éventuellement substitué obtenu sous forme salifiée selon les techniques classiques de séparation, notamment par cristallisation.

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement bien lorsque l'on fait appel à une solution aqueuse d'acide glyoxylique comprenant des acides monofonctionnels tels que l'acide acétique, formique et glycolique et notamment lorsqu'il y a présence d'acide acétique dont la concentration varie entre 0,1 et 3 %.

Le procédé de l'invention conduit à l'obtention de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués qui peuvent être représentés par la formule (IV) suivante :



dans ladite formule (IV), R et x ayant la signification donnée dans la formule (I).

Ces produits sont particulièrement intéressants car ce sont des produits intermédiaires permettant entre autres, d'obtenir par réduction, des acides hydroxyarylacétiques ou par oxydation, des acides hydroxyarylglyoxyliques (= hydroxyaryl α -oxo acétiques) ou des aldéhydes hydroxyaromatiques.

Une application préférée de l'invention est la préparation d'aldéhydes hydroxyaromatiques, par oxydation des composés de formule (IV) obtenus selon l'invention.

L'oxydation des composés de formule (IV) peut être conduite selon les techniques décrites dans la littérature. Ainsi, on peut se référer à P. HEBERT [Bull. Soc. Chim. France, 27, p.45-55(1920)] et à NAGAI SHIGEKI et al, [JP-A 76/128934]. L'oxydation est généralement conduite par l'oxygène ou l'air sous pression, en présence d'un catalyseur approprié tel que par exemple, les dérivés du chrome, cobalt, cuivre, vanadium ou osmium.

Ainsi, l'invention permet d'accéder facilement à l'hydroxy-4 benzaldéhyde et à la vanilline et ses analogues, par exemple éthyl-3, isopropyl-3 vanilline, par

oxydation respectivement de l'acide p-hydroxymandélique et des acides méthoxy-3 p-hydroxymandélique, éthoxy-3 p-hydroxy-mandélique, ou isopropoxy-3 p-hydroxymandélique.

- 5 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter.
 Dans les exemples, les pourcentages indiqués sont exprimés en poids.
 Les abréviations mentionnées dans les exemples ont la signification suivante :

- 10 nombre de moles de gaïacol transformées
 Conversion (TT) = $\frac{\text{nombre de moles de gaïacol transformées}}{\text{nombre de moles de gaïacol introduites}}$
- 15 nombre de moles d'acide mandélique formées
 Rendement (RR) = $\frac{\text{nombre de moles d'acide mandélique formées}}{\text{nombre de moles d'acide glyoxylique introduites}}$
- 20 nombre de moles d'acide mandélique formées
 Sélectivité (RT) = $\frac{\text{nombre de moles d'acide mandélique formées}}{\text{nombre de moles de gaïacol transformées}}$

Exemple 1

- 25 Dans un réacteur en verre d'un litre muni d'une double-enveloppe, d'une électrode de pH, d'une sonde de température, d'un réfrigérant, d'une arrivée de gaz inerte et d'une agitation mécanique, on charge :

- 600 g d'eau distillée,
- 91,6 g (0,687 mol) d'une solution aqueuse de soude à 30 %,
- 93 g (0,750 mol) de gaïacol

- 30 On établit l'atmosphère inerte et l'on porte le mélange réactionnel à 35°C et l'on ajoute simultanément en 2 heures, 50,7 g (0,380 mol) d'une solution aqueuse de soude à 30 % et 55,2 g d'une solution aqueuse d'acide glyoxylique à 50 % en poids. On ajoute avec l'acide glyoxylique, de l'acide oxalique mis en jeu en une quantité telle qu'il représente 0,75 % en poids de la solution d'acide glyoxylique.

- 35 La solution d'acide glyoxylique mise en jeu contient de l'acide oxalique à raison de 0,3 %, des acides carboxyliques inférieurs tels que l'acide acétique à raison de 0,9 % , de l'acide formique et glycolique en une quantité respective inférieure à 0,1 %.

On maintient le mélange réactionnel à 35°C pendant 2 heures.

En fin de réaction, on dose les produits de la réaction par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 5 - conversion :
 - . TT = 47,3 %
- acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique :
 - . RR = 79,7 %
 - . RT = 84,2 %
- 10 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique :
 - . RR = 4,8 %
 - . RT = 5,1 %
- acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 :
 - . RR = 8,0 %
- 15 . RT = 4,0 %.

Exemple comparatif 2

On reproduit l'exemple 1 à la différence que l'on ne charge pas d'acide oxalique.

- 20 Les résultats obtenus sont les suivants :
 - conversion ;
 - . TT = 46,1 %
 - acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique :
 - . RR = 76,9 %
- 25 . RT = 83,0 %
 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique :
 - . RR = 5,1 %
 - . RT = 5,5 %
 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 :
 - . RR = 7,5 %
- 30 . RT = 4,1 %

Exemple 3

- 35 Dans cet exemple, on reproduit l'exemple 1 mais en mettant en oeuvre une solution d'acide glyoxylique à 50 % contenant 0,4 % en poids d'acide oxalique.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- conversion ;
 - . TT = 48 %

15

- acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique :

. RR = 79,3 %

. RT = 83,1 %

- acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique :

5 . RR = 5,6 %

. RT = 5,8 %

- acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 :

. RR = 8,0 %

. RT = 4,2 %

10

Exemples 4 à 8

Dans la série d'exemples qui suit, on reproduit l'exemple 1 mais l'on met en oeuvre d'autres types d'acides dicarboxyliques tels que l'acide malonique, succinique ainsi que l'E.D.T.A.

15

La solution d'acide glyoxylique mise en jeu contient de l'acide oxalique à raison de 0,09 %, des acides carboxyliques inférieurs tels que l'acide acétique à raison de 1 % , de l'acide formique et glycolique en une quantité respective inférieure à 0,3 %.

Toutes les conditions des exemples et les résultats obtenus sont consignés

20

dans le tableau I.

Tableau I

Ref. ex.	acide dicarboxylique (%)	TT	RR			RT		
			para	ortho	di	para	ortho	di
4	-	45,2	77,5	4,9	7,6	84,3	5,3	4,1
5	acide oxalique (2,0 %)	47,8	80,1	4,8	8,1	83,0	5,0	4,2
6	acide malonique (2,0 %)	46,1	80,2	5,2	7,6	84,8	5,5	4,1
7	acide succinique (1,9 %)	48,0	81,4	5,6	8,0	85,0	5,8	4,2
8	E.D.T.A. (1,5 %)	44,5	80,6	4,9	7,7	88,0	5,4	4,2

* = acide dicarboxylique exprimé en % molaire par rapport à l'acide glyoxylique.

5 Exemples 9 à 11

Dans les exemples suivants, on augmente la quantité d'acide oxalique mis en oeuvre dans la solution d'acide glyoxylique.

On suit le protocole opératoire de l'exemple 1 et l'on met en oeuvre une solution d'acide glyoxylique à 50 % dont la composition est donnée dans les exemples 4 à 8.

10

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau II

Ref. ex.	acide oxalique*	TT	RR			RT		
			para	ortho	di	para	ortho	di
9	1,00	45,2	79,5	5,1	7,6	86,7	5,6	4,1
10	1,29	47,8	80,1	4,8	8,1	83,0	5,0	4,2
11	1,78	46,1	76,5	4,8	8,0	83,0	5,2	4,3

* = concentration d'acide oxalique en % poids dans la solution d'acide glyoxylique.

Dans ledit tableau, les abréviations ortho, para et di signifient :

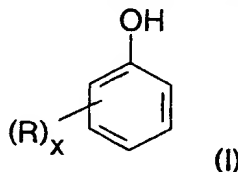
- acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique = para
- acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique = ortho
- acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 = di

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés qui consiste à effectuer la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, ledit procédé étant caractérisé par le fait que la réaction est conduite en présence d'une quantité efficace d'un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques.

10

- 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé répond à la formule suivante (I) :



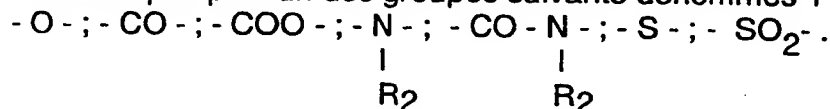
dans ladite formule (I) :

- 15 - la position en para est libre,
- x est un nombre entier compris entre 1 et 4,
- R représente :
- . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone choisi parmi les groupes alkyle, alkoxy, hydroxyalkyle, cycloalkyle, aryle, phénoxy, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkoxyalkylène,
 - . un groupe hydroxyle,
 - . un groupe -CHO,
 - . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.
 - . deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux peuvent former ensemble et avec les atomes de carbone qui les portent un cycle benzénique.
- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé répond à la formule (I) dans laquelle :
- x est égal à 0, 1, 2 ou 3,
 - R représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :
 - . un atome d'hydrogène,

- . un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - . un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - 5 . un groupe - OH,
 - . un groupe - CHO,
 - . un atome d'halogène.
 - . un groupe - CF₃
- 10 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé répond à la formule (I) dans laquelle les radicaux R identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe - CHO, un atome de chlore et x est
- 15 de préférence égal à 0 ou 1.
- 5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé de formule (I) est le phénol, l'o-crésol, le m-crésol, l'éthyl-3 phénol, le tert-butyl-2 phénol, le gaïacol, le guétol, l'isopropoxy-2
- 20 phénol.
- 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule suivante (II) :
- 25
- $$\text{HOOC} - \text{R}_1 - \text{COOH} \quad (\text{II})$$
- dans ladite formule (II), R₁ représente un lien valentiel ou un radical hydrocarboné éventuellement substitué comportant de 1 à 40 atomes de
- 30 carbone.
- 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R₁ symbolise un radical hydrocarboné, substitué ou
- 35 non qui peut être un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical carbocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un radical hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

8 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un reste aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, généralement, 1 à 3 insaturations qui peuvent être des doubles liaisons simples ou conjuguées ou des triples liaisons ; la chaîne hydrocarbonée pouvant être éventuellement :

(1) - interrompue par l'un des groupes suivants dénommés Y :



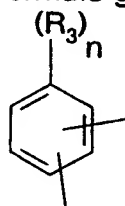
dans ces formules R_2 représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical de type $-(CH_2)_p-COOH$ dans lequel p est un nombre compris entre 1 et 5,

(2) - et/ou porteuse de l'un des substituants suivants :

- OH ; - COOH ; - CHO ; - NO₂ ; - CN ; - NH₂ ; - SH ; - X ; - CF₃ ;
- NH - [(CH₂)_p - COOH] ou - N - [(CH₂)_p - COOH]₂

avec X représentant . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome et p ayant la signification donnée précédemment.

9 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un reste hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (III) :



(III)

dans ladite formule (III) :

- n est un nombre entier de 0 à 4, de préférence de 0 à 3,

- R_3 représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :

. un atome d'hydrogène,

. un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical méthylène ou éthylène dioxy,

. un groupe - CHO,

- . un radical phényle ou benzyle,
- . un atome d'halogène.

- 5 10 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle le radical R₁ représente un reste divalent hydrocarboné aromatique polycyclique ; les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péri-condensés.
- 10 11 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle, R₁ représente un reste carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle.
- 15 12 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 11 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R₁ représente un radical divalent constitué par un enchaînement de deux à quatre restes tels que définis
- 20 précédemment, reste aliphatique, reste aromatique ou cycloaliphatique, reliés entre eux par un lien valentiel ou par un groupe fonctionnel.
- 13 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la
- 25 formule (II) choisi parmi :
- les acides aliphatiques dicarboxyliques tels que :
 - . l'acide oxalique
 - . l'acide malonique
 - . l'acide succinique
 - 30 . l'acide glutarique
 - . l'acide adipique
 - . l'acide diméthyl-2,4 adipique
 - . l'acide pimélique
 - . l'acide subérique
 - 35 . l'acide azélaïque
 - . l'acide sébacique
 - . l'acide dodécane dioïque
 - . l'acide fumarique

- . l'acide maléique
 - les acides cycloalcanedicarboxyliques tels que l'acide cyclohexane dicarboxylique-1,4,
 - les acides aromatiques dicarboxyliques tels que :
 - 5 . l'acide phtalique
 - . l'acide isophtalique
 - . l'acide téréphtalique
 - . l'acide phénylènediacétique
 - . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,5
 - 10 . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,6
 - . l'acide diphénylcarboxylique-4,4'
 - . l'acide diphénylcarboxylique-3,3'
 - . l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-4) phényle
 - . l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-3)phényle
 - 15 . la dihydroxycarbonyl-4,4' diphénylsulfone
 - . la dihydroxycarbonyl-3,3' diphénylsulfone
 - les acides pyrimidines ou imidazoles dicarboxyliques.
 - les acides aminopolycarboxyliques:
 - . l'acide éthylènediaminotétracétique (E.D.T.A.)
 - 20 . l'acide diéthylènetriaminopentacétique (D.T.P.A.)
 - . l'acide nitrilotriacétique (N.T.A.)
 - . l'acide N-(2-hydroxyéthyl)éthylène diaminotriacétique (H.E.D.T.A.)
- 14 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé par le fait que la
- 25 solution aqueuse d'acide glyoxylique comprend des acides monofonctionnels, notamment de 0,1 à 3 % d'acide acétique.
- 15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que la
- 30 solution aqueuse d'acide glyoxylique à une concentration variant de 15 à 70 % en poids, de préférence aux environs de 50 % en poids.
- 16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé par le fait que le rapport molaire entre le composé aromatique hydroxylé de formule (I) et l'acide glyoxylique varie entre 1,5 et 4,0 et est choisi préférentiellement entre 2,0 et 3,0.
- 35 17 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que la quantité d'hydroxyde de métal alcalin est voisine ou égale de la quantité stoechiométrique nécessaire pour salifier tous les groupements salifiables du

composé aromatique hydroxylé de formule (I) et pour salifier la fonction carboxylique de l'acide glyoxylique.

- 5 18 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé par le fait que la concentration du composé aromatique hydroxylé de formule (I) est comprise de préférence entre 0,5 et 1,5 moles/litre, et plus particulièrement aux environs de 1 mole/litre.
- 10 19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 18 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur mise en oeuvre est telle que le rapport molaire entre le catalyseur et le composé aromatique hydroxylé de formule (I) se situe entre 0,005 et 0,025 et de préférence entre 0,01 et 0,02.
- 15 20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de catalyseur et le nombre de moles d'acide glyoxylique est choisie entre 0,5 et 2,5 % de préférence, entre 1 et 2 %.
- 20 21 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé par le fait que le catalyseur est apporté tout ou partie par la solution aqueuse d'acide glyoxylique.
- 25 22 - Procédé selon la revendication 21 caractérisé par le fait que la solution d'acide glyoxylique comprend de 0,6 à 3 %, de préférence, de 1,2 à 2,6 % en poids d'acide oxalique exprimé par rapport au poids d'acide glyoxylique.
- 30 23 - Procédé selon l'une des revendications à 1 à 22 caractérisé par le fait que le catalyseur est introduit avec la solution aqueuse d'acide glyoxylique ou dans le milieu réactionnel de départ, comprenant le composé aromatique hydroxylé de formule (I), de l'eau et l'hydroxyde de métal alcalin.
- 35 24 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 23 caractérisé par le fait que la température de la réaction varie entre 20°C et 60°C, de préférence entre 30°C et 40°C.
- 25 - Utilisation des composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués obtenus selon l'une des revendication 1 à 24 comme intermédiaires de fabrication des acides hydroxyarylacétiques, des acides hydroxyarylglyoxyliques ou des aldéhydes hydroxyaromatiques.

- 26 - Utilisation de l'acide p-hydroxymandélique et des acides méthoxy-3 p-hydroxymandélique, éthoxy-3 p-hydroxy-mandélique ou isopropoxy-3 p-hydroxymandélique obtenu selon le procédé de préparation décrit dans l'une des revendications 1 à 24 pour la fabrication de l'hydroxy-4 benzaldéhyde et de la vanilline et analogues par oxydation desdits acides.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C51/367 C07C59/64 C07C59/52 C07C51/377 C07C45/67

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 January 1994 (1994-01-12) the whole document	1
X	claims 18,19	25,26
X	US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 September 1993 (1993-09-28) the whole document	25,26
X	US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 June 1982 (1982-06-29) the whole document	25,26
X	US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 August 1983 (1983-08-30) the whole document	25,26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 1999

Date of mailing of the international search report

20/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/Fr 99/01442

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 578550	A	12-01-1994	FR 2693458 A	14-01-1994
			DE 69306869 D	06-02-1997
			DE 69306869 T	22-05-1997
			JP 2518792 B	31-07-1996
			JP 6179637 A	28-06-1994
			NO 932510 A	11-01-1994
			US 5430183 A	04-07-1995
US 5248816	A	28-09-1993	AU 650172 B	09-06-1994
			AU 2624192 A	22-04-1993
			CA 2080279 A	12-04-1993
			DE 69213637 D	17-10-1996
			DE 69213637 T	23-01-1997
			EP 0536960 A	14-04-1993
			JP 5201917 A	10-08-1993
			ZA 9207686 A	06-05-1994
US 4337355	A	29-06-1982	NONE	
US 4401830	A	30-08-1983	JP 56099440 A	10-08-1981
			DE 3100374 A	19-11-1981
			FR 2473508 A	17-07-1981
			GB 2067988 A, B	05-08-1981

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/TK 99/01442

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C51/367 C07C59/64 C07C59/52 C07C51/377 C07C45/67

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 janvier 1994 (1994-01-12) le document en entier	1
X	revendications 18,19 ----	25,26
X	US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 septembre 1993 (1993-09-28) le document en entier ----	25,26
X	US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 juin 1982 (1982-06-29) le document en entier ----	25,26
X	US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 août 1983 (1983-08-30) le document en entier -----	25,26



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux r. es de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/F. 99/01442

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 578550 A	12-01-1994	FR 2693458 A	14-01-1994
		DE 69306869 D	06-02-1997
		DE 69306869 T	22-05-1997
		JP 2518792 B	31-07-1996
		JP 6179637 A	28-06-1994
		NO 932510 A	11-01-1994
		US 5430183 A	04-07-1995
US 5248816 A	28-09-1993	AU 650172 B	09-06-1994
		AU 2624192 A	22-04-1993
		CA 2080279 A	12-04-1993
		DE 69213637 D	17-10-1996
		DE 69213637 T	23-01-1997
		EP 0536960 A	14-04-1993
		JP 5201917 A	10-08-1993
		ZA 9207686 A	06-05-1994
US 4337355 A	29-06-1982	AUCUN	
US 4401830 A	30-08-1983	JP 56099440 A	10-08-1981
		DE 3100374 A	19-11-1981
		FR 2473508 A	17-07-1981
		GB 2067988 A, B	05-08-1981